

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①2 Patentschrift
①1 DE 3233764 C2

⑤1 Int. Cl. 4:
A61K 9/36
A 61 K 9/62

②1 Aktenzeichen: P 32 33 764.7-41
②2 Anmeldetag: 11. 9. 82
④3 Offenlegungstag: 15. 3. 84
④5 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 7. 5. 87

DE 3233764 C2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦3 Patentinhaber:

R.P. Scherer GmbH, 6930 Eberbach, DE

⑦4 Vertreter:

Andrae, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., 8000 München;
Flach, D., Dipl.-Phys., 8200 Rosenheim; Haug, D.,
Dipl.-Ing., 7320 Göppingen; Kneißl, R., Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat., PAT.-ANW., 8000 München

⑦2 Erfinder:

Gabler, Wilfried, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., 6900
Heidelberg, DE; Leiberich, Richard, Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat.; Schaal, Christel, 6930 Eberbach, DE

⑤6 Im Prüfungsverfahren entgegengehaltene
Druckschriften nach § 44 PatG:

DE-OS 30 29 745

⑤4 Verfahren zur Herstellung oraler Dosierungseinheiten

DE 3233764 C2

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung oraler Dosierungseinheiten mit einem hohen Gehalt an alkalisch wirkenden Inhaltsstoffen in magensaftresistenter, dünndarmlöslicher Form, die eine äußere magensaftresistente Lackschicht aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß vor dem Aufbringen der magensaftresistenten Lackschicht auf die Dosierungseinheiten eine saure Isolierschicht aufgetragen wird, die als Hauptbestandteil wasserlösliche Celluloseether, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose, sowie außerdem 15 bis 30 Gew.-% einer wasserlöslichen, festen, kristallinen, nichtflüchtigen, pharmakologisch akzeptablen ein- oder mehrbasischen organischen Säure und 5 bis 15 Gew.-% eines wasserlöslichen Weichmachers, jeweils bezogen auf die Menge der Celluloseether, enthält.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Säure Citronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Korksäure, Äpfelsäure oder Ascorbinsäure oder ein Gemisch von zwei oder mehreren dieser Säuren ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die saure Isolierschicht 20 Gew.-% Citronensäure und 10 Gew.-% Glycerin, bezogen auf die Menge der Celluloseether, enthält.
4. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die saure Isolierschicht in einer Menge von 2 mg bis 6 mg/cm² Oberfläche der Dosierungseinheit aufgetragen wird.
5. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel für die saure Isolierschicht eine Mischung aus gleichen Gewichtsteilen von Methanol und Dichlormethan oder Ethanol und Dichlormethan oder 60%iges wäßriges Ethanol verwendet wird, wobei der Feststoffgehalt der Lösung 5 bis 10 Gew.-% beträgt.
6. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis von saurer Isolierschicht zu magensaftresistenter Lackschicht 0,5 bis 2 zu 2,5 bis 5 beträgt.
7. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die zur Herstellung der sauren Isolierschicht verwendete Lösung folgende Zusammensetzung hat (Gew.-Teile):

	Hydroxypropylmethylcellulose, 50 mPa · s	0,25
	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 mPa · s	1,75
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 mPa · s	3,00
30	Citronensäure	1,00
	Glycerin, wasserfrei	0,50
	Ethanol	56,10
	Wasser	37,40
		<u>100,00</u>

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2 oder der darauf rückbezogenen Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die zur Herstellung der sauren Isolierschicht verwendete Lösung folgende Zusammensetzung hat (Gew.-Teile):

40	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 mPa · s	3,00
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 mPa · s	2,00
	Weinsäure	1,00
	Propandiol (1,2)	1,00
	Ethanol	46,00
45	Dichlormethan	46,50
		<u>100,00</u>

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2 oder der darauf rückbezogenen Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die zur Herstellung der sauren Isolierschicht verwendete Lösung folgende Zusammensetzung hat (Gew.-Teile):

	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 mPa · s	3,00
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 mPa · s	4,00
	Citronensäure	1,50
55	Propandiol (1,2)	1,50
	Ethanol	45,00
	Dichlormethan	45,00
		<u>100,00</u>

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung oraler Dosierungseinheiten mit einem hohen Gehalt an alkalisch wirkenden Inhaltsstoffen in magensaftresistenter, dünndarmlöslicher Form.

- Bestimmte Erkrankungen und/oder therapeutische Maßnahmen machen es erforderlich, den Patienten täglich über einen langen Zeitraum alkalisch wirkende Substanzen, Natriumhydrogencarbonat, zuzuführen. Dies gelingt nur durch parenterale Verabreichung als Spritze oder Infusion. Eine orale Applikation ist deshalb ausgeschlossen, weil durch den Salzsäuregehalt des Magensaftes der alkalisch reagierende Inhaltsstoff sofort neutralisiert wird. Bei Zugabe sehr großer Mengen der oral zugeführten, alkalisch reagierenden Substanz würde schließlich

die gesamte Magensalzsäure neutralisiert, so daß einmal die saure Schutzbarriere gegen mikrobielle Infektionen des Verdauungstraktes verloren geht, andererseits durch den körpereigenen Regelmechanismus der Magen zu erhöhte Salzsäureproduktion angeregt wird, was wiederum zu Erkrankungen des Magens führen kann.

Um die täglich erforderliche parenterale Applikation mit ihren Unannehmlichkeiten und bekannten möglichen Komplikationen — z. B. Infektionen an der Einstichstelle der Injektion oder Infusion — zu umgehen, ist eine orale Applikation der Dosierungseinheit mit einem hohen Gehalt an alkalisch reagierenden Inhaltsstoffen erforderlich. Die alkalisch reagierenden Inhaltsstoffe müssen vor der Einwirkung des sauren Magensaftes geschützt, aber im neutralen bis schwach alkalischen Bereich des Duodenums gelöst werden und zur Resorption verfügbar sein.

Es stellt sich somit das Problem, eine alkalisch reagierende Dosierungseinheit mit einem Überzug zu versehen, der einerseits im sauren Milieu des Magens unlöslich ist, sich aber andererseits im neutralen bis schwach alkalischen Bereich des Duodenums auflöst.

Seit vielen Jahren sind polymere Filmbildner bekannt, die diese Voraussetzung erfüllen, z. B. Halbester von Cellulosederivaten mit mehrbasischen Säuren, wie Celluloseacetatphthalat (CAP), Celluloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMC-AS), Ethylcarboxymethylcellulose (ECMC), oder synthetische Polymere oder Copolymere der Acrylsäuren und Acrylsäureester, Ethylen-maleinsäurealkylhalbester-Copolymerisate, Methylvinylethermaleinsäurealkylhalbester-Copolymerisate.

Diese Filmbildner zeichnen sich dadurch aus, daß sie im stark sauren wäßrigen Milieu unlöslich sind, sich dagegen im schwach sauren bis schwach alkalischen wäßrigen Milieu infolge der Ionisation der freien Carboxylgruppen auflösen.

Eine orale Dosierungsform mit einem Überzug in Form eines magensaftresistenten Lackfilms ist z. B. aus der DE-OS 30 29 745 bekannt. Der magensaftresistente Film wird in Form einer wäßrigen Lösung eines wasserlöslichen Salzes eines Celluloseesteres einer Dicarbonsäure direkt auf einen Heilmittelkern aufgebracht.

Werden nun orale Dosierungseinheiten mit einem hohen Gehalt an alkalisch reagierenden Inhaltsstoffen durch eine Schicht oben genannter polymerer Filmbildner umhüllt, erwartet man Magensaftresistenz und Dünndarmlöslichkeit. Es hat sich aber gezeigt, daß die so behandelten oralen Dosierungseinheiten mit einem hohen Gehalt an alkalisch reagierenden Inhaltsstoffen nicht sicher magensaftresistent sind, sondern bereits im sauren reagierenden Magensaft zerfallen, wodurch der therapeutische Effekt des Arzneimittels vernichtet wird. Durch Spuren von Feuchtigkeit, die entweder bereits bei der Filmbeschichtung, bei der unsachgemäßen Lagerung oder im sauren wäßrigen Milieu des Magensaftes in die Dosierungseinheit eindringt, werden durch die alkalisch reagierenden Inhaltsstoffe die freien Carboxylgruppen des polymeren Filmbildners ionisiert, so daß der Filmbildner wasserlöslich wird. Weiteres Eindringen von Wasser löst dann große Mengen der alkalischen Inhaltsstoffe, so daß der gesamte Filmüberzug aufgelöst wird.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zu entwickeln, das es ermöglicht, die Stabilität von Dosierungseinheiten mit einem magensaftresistenten, dünndarmlöslichen Überzug auch dann zu gewährleisten, wenn die Dosierungseinheit alkalisch wirkende Inhaltsstoffe enthält.

Diese Aufgabe wird bei einem Verfahren zur Herstellung oraler Dosierungseinheiten mit einem hohen Gehalt an alkalisch wirkenden Inhaltsstoffen in magensaftresistenter, dünndarmlöslicher Form, die eine äußere magensaftresistente Lackschicht aufweisen, erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß vor dem Aufbringen der magensaftresistenten Lackschicht auf die Dosierungseinheiten eine saure Isolierschicht aufgetragen wird, die als Hauptbestandteil wasserlösliche Celluloseether, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose, sowie außerdem 15 bis 30 Gew.-% einer wasserlöslichen, festen, kristallinen, nichtflüchtigen, pharmakologisch akzeptablen ein- oder mehrbasischen organischen Säure und 5 bis 15 Gew.-% eines wasserlöslichen Weichmachers, jeweils bezogen auf die Menge der Celluloseether, enthält.

Unter Dosierungseinheiten werden im Rahmen der vorliegenden Anmeldung alle festen, oral applizierbaren Einheiten einbezogen, beispielsweise Weichkapseln und Hartkapseln aus Gelatine mit oder ohne Zusätze weiterer Gelbildner, Kapseln aus anderen pharmakologisch akzeptablen Materialien, z. B. wasserlöslichen, hitzegeliebaren Celluloseethern, (Meth-)Acrylsäure-(Meth-)Acrylsäureester-Copolymerisaten, Stärke, Pullulan, Alginaten, Chitin und anderen filmbildenden polymeren Kohlehydraten und/oder deren Derivaten, weiterhin Tabletten, Zuckerdragees, Film-dragees, Pillen oder Oblaten-Kapseln.

Als wasserlösliche, feste, kristalline, nicht flüchtige, pharmakologisch akzeptable ein- oder mehrbasische organische Säuren kann man dabei vorteilhaft die folgenden Säuren benutzen:

Citronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Korksäure, Äpfelsäure, Ascorbinsäure. Bevorzugt wird die Verwendung von Citronensäure.

Dabei ist es besonders vorteilhaft, wenn die saure Isolierschicht 20% Citronensäure und 10% Glycerin bezogen auf die Menge der Celluloseether enthält. Vorzugsweise wird die saure Isolierschicht in einer Menge von 2 mg bis 6 mg/cm² Oberfläche der Dosierungseinheit aufgetragen.

Es kann vorgesehen sein, daß als Lösungsmittel für die saure Isolierschicht eine Mischung aus gleichen Gewichtsteilen von Methanol und Dichlormethan oder Ethanol und Dichlormethan oder 60%iges wäßriges Ethanol verwendet wird, wobei der Feststoffgehalt der Lösung 5% bis 10% beträgt.

Die magensaftresistente Lackschicht besteht vorzugsweise aus einem Halbester von Cellulosederivaten mit mehrbasischen Carbonsäuren, bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, mit einem Zusatz von 15% bis 25%, bezogen auf den Halbester des Cellulosederivates, eines pharmakologisch akzeptablen Weichmachers, z. B. Phthalsäureester mit primären C₁—C₄-Alkoholen oder acetylierten Citronensäure-Trialkylestern mit primären C₂—C₄-Alkoholen, bevorzugt Dibutylphthalat oder Acetyl-Citronensäuretributylester.

Günstig ist es, wenn die magensaftresistente Lackschicht in einer Menge von 5 mg bis 12 mg/cm² Oberfläche der Dosierungseinheit aufgetragen wird.

Es kann vorgesehen sein, daß als Lösungsmittel der magensaftresistenten Lackschicht eine Mischung gleicher Gewichtsteile Ethanol und Dichlormethan oder Ethanol und Aceton und Wasser im Gewichtsverhältnis 8 : 1 : 1 verwendet werden, deren Feststoffgehalt zwischen 5% und 10% liegt.

Das Gewichtsverhältnis von saurer Isolierschicht zu magensaftresistenter Lackschicht beträgt vorzugsweise 0,5 bis 2,0 zu 2,5 bis 5,0.

Man hat zwar bereits versucht, Weichgelatine kapseln oder Hartgelatine kapseln mit einer ersten Lackschicht zu beschichten, die noch keine Magensaftresistenz bewirkt, und eine magensaftresistente Lackschicht auf dieser ersten anzuordnen. In der deutschen Patentanmeldung P 23 40 060.4 ist ein Verfahren beschrieben, mit dem die Versprödung von Weichgelatine kapseln nach der Beschichtung mit einer wäßrigen Dispersion von Polyacrylaten verhindert werden soll. Dies wird dadurch erreicht, daß als eine erste Lackschicht (Isolierschicht) ein magensaftlöslicher Polyacrylatlack aufgetragen wird. Anschließend wird die Magensaftresistenz durch Auftragen eines magensaftresistenten Polyacrylats als zweite Schicht erzielt.

Auf Hartgelatine kapseln ist auch bereits eine Lackschicht aus einer nicht magensaftresistenten Mischung von Celluloseacetatphthalat, Hydroxymethylpropylcellulose und Polyvinylpyrrolidon aufgetragen worden, die eine feste Verankerung der zweiten magensaftresistenten Lackschicht aus Celluloseacetatphthalat bewirken soll (P 19 24 647.0-41).

Bei einer ähnlichen Anwendung wird auf eine Hartgelatine kapsel eine erste Schicht aus Polyvinylpyrrolidon und eine zweite Schicht aus einem magensaftresistenten Überzug aus Celluloseacetatphthalat aufgetragen (GB 11 90 387).

Es hat sich jedoch gezeigt, daß ein auf diese Weise hergestellter und aufgetragener Vorlack nicht in der Lage ist, die Magensaftresistenz zu verbessern, d. h. die Schutzwirkung ist unzureichend. Dies ist beispielsweise der Fall bei den folgenden Substanzen:

Polyvinylpyrrolidon, wasserlösliche Celluloseether z. B. Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxymethylmethylcellulose, Schellack einzeln oder in Mischung ohne oder zusammen mit pharmakologisch akzeptablen Weichmachern, z. B. Polyethylenglykolen, 1,2-Propandiol, Glycerin, Glycerintriacetat, Phthalsäuremethylester, Phthalsäureethylester, Phthalsäurebutylester, acetylierte oder nicht acetylierte Citronensäuretriethyl- oder tributylester, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel wie z. B. Methanol, Ethanol, Isopropanol, Aceton, Methylenchlorid, Wasser, einzeln oder in Mischung.

Es hat sich dagegen völlig überraschend herausgestellt, daß ein geringer Zusatz wasserlöslicher, fester, kristalliner, nicht flüchtiger, pharmakologisch akzeptabler ein- oder mehrbasischer organischer Säuren zu diesem Vorlack zu einer sicher magensaftresistenten, dünndarmlöslichen Dosierungseinheit auch bei einem hohen Gehalt an alkalisch wirkenden Inhaltsstoffen führt.

Der saure Vorlack (erste Schutzschicht) und der magensaftresistente Überzug können mit allen, in der pharmazeutischen Technologie üblichen Verfahren aufgetragen werden, z. B. in Wirbelschichtgeräten, in perforierten Dragierkesseln oder in gewöhnlichen Dragierkesseln, z. B. mit Hilfe des Tauchrohres.

Der Lack wird in Form einer Lösung mit bis zu 10% Feststoff verdüst, wobei sowohl Zweistoffdüsen mit Preßluft als auch Airless-Sprüh pistolen verwendbar sind.

Wegen der bekannten thermischen Instabilität des NaHCO_3 ist die Anwendung höherer Temperaturen bei der Film beschichtung zu vermeiden. So sollen 40°C nicht überschritten werden.

Die vorliegende Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele erläutert, ohne den Umfang der Erfindung einzuschränken:

Beispiel 1

Weichgelatine kapseln der Größe 16 minims oblong, die nach dem Scherer-Rotary-Die-Process hergestellt worden sind, enthalten im öligen Inhalt 750 mg Natriumhydrogencarbonat. Die Oberfläche einer Kapsel beträgt 7,0 cm². In einem Wirbelschichtgerät werden 25 000 Stück der beschriebenen Weichgelatine kapseln magensaftresistent beschichtet.

Zur Erzeugung der Isolierschicht werden auf die Kapseln 10,0 kg einer Lacklösung folgender Zusammensetzung aufgesprüht:

Hydroxypropylmethylcellulose 50 mPa · s	0,250
Hydroxypropylmethylcellulose 15 mPa · s	1,750
Hydroxypropylmethylcellulose 5 mPa · s	3,000
55 Citronensäure	1,000
Glycerin, wasserfrei	0,500
Ethanol	56,100
Wasser	37,400
	100,000

Bei einer Zuluft-Temperatur von 36° bis 38°C wird die Lacklösung mit einer Geschwindigkeit von ca. 320 g/min mit einer Zweistoffdüse mit einer Bohrung von 1,2 mm bei einem Preßluftdruck von 4—6 bar versprüht. Die Kapseln erhalten eine Isolierschicht von 26,0 mg, entsprechend 3,70 mg Lacktrockenmasse/cm² Kapseloberfläche.

Ohne die Wirbelung zu unterbrechen, wird nach dem Auswaschen der Düse mit ca. 0,5 Liter einer Lösungsmittel-mischung, bestehend aus gleichen Gewichtsteilen Ethanol und Dichlormethan, die magensaftresistente zweite Lackschicht aufgetragen. Hierzu werden unter gleichen Bedingungen mit einer Sprühgeschwindigkeit von 350 g/min 17,500 kg Lacklösung folgender Zusammensetzung aufgesprüht:

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat	5,000
Dibutylphthalat	1,000
Ethanol	47,000
Dichlormethan	47,000
	<u>100,000</u>

5

Das entspricht einer Menge von 42,0 mg Lacktrockenmasse pro Kapsel bzw. 6,0 mg/cm² Kapseloberfläche.

Nach dem Vertreiben des Rest-Lösungsmittels sind die Kapseln nach den standardisierten Prüfmethode des DAB 8, der Eur. Pharm. und der USP 2 Stunden lang magensaftresistent und zerfallen im künstlichen Darmsaft bzw. in Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 innerhalb von 10 Minuten. Die Kapseln zeigen eine ausgezeichnete Lagerfähigkeit, auch nach 2 1/2 Jahren ergeben sich keinerlei Auflösungserscheinungen der Schutzschichten.

10

Beispiel 2

Hartgelatine kapseln der Größe 0 werden mit einer Pulvermischung folgender Zusammensetzung auf einer üblichen Hartgelatine kapselfüllmaschine befüllt:

15

Natriumhydrogencarbonat	0,750 g
Magnesiumstearat	0,035 g
Acrosil 200	0,015 g
	<u>0,800 g</u>

20

Die Kapseln werden anschließend sehr sorgfältig poliert, um staubförmiges Füllgut von der Kapseloberfläche zu entfernen. Die geschlossene Kapsel hat eine Oberfläche von 5,15 cm².

In einem Dragierkessel werden 80 000 solcher Hartgelatine kapseln magensaftresistent beschichtet.

25

Zur Erzeugung der Isolierschicht werden auf die Kapseln 34,286 kg einer Lacklösung folgender Zusammensetzung aufgesprüht:

Hydroxypropylmethylcellulose 15 mPa · s	3,000
Hydroxypropylmethylcellulose 5 mPa · s	2,000
Weinsäure	1,000
Propandiol (1,2)	1,000
Ethanol	46,500
Dichlormethan	46,500
	<u>100,000</u>

35

Der perforierte Dragierkessel drehte sich mit 8 UpM. Die durch das Haufwerk der Kapseln geblasene Zuluft hatte eine Temperatur von 40°C. Für das Verdüsen der Lacklösung wurde ein Sprühsystem eingesetzt mit einer Düse Nr. 711 und 3,5 bar Preßluftdruck für die Airless-Pumpe. Unter diesen Bedingungen wurden 450 g Lacklösung pro Minute aufgetragen. Die Kapseln erhalten eine Isolierschicht von 30 mg, entsprechend 5,83 mg Lacktrockenmasse/cm² Kapseloberfläche.

40

Ohne die Rotation und den Luftstrom zu unterbrechen, wird nach dem Auswechseln der Airlesspumpe und dem Auswaschen der Düse mit ca. 0,5 Liter einer Lösungsmittelmischung, bestehend aus gleichen Gewichtsteilen Ethanol und Dichlormethan die magensaftresistente zweite Lackschicht aufgetragen. Unter den gleichen Bedingungen wie vorab beschrieben, werden 64,000 kg Lacklösung folgender Zusammensetzung aufgesprüht:

45

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat	6,25
Acetylzitrone säuretributylester	1,25
Ethanol	74,00
Aceton	9,25
Wasser	9,25
	<u>100,00</u>

50

Das entspricht einer Menge von 60 mg Lacktrockenmasse pro Kapsel bzw. 11,65 mg/cm² Kapseloberfläche.

Die Kapseln sind nach den standardisierten Prüfmethode des DAB 8, der Eur. Pharm. und der USP zwei Stunden lang magensaftresistent und lösen sich im künstlichen Darmsaft bzw. in Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 innerhalb von 15 Minuten. Die Kapseln zeigen eine ausgezeichnete Lagerfähigkeit, auch nach 2 1/2 Jahren ergeben sich keinerlei Auflösungserscheinungen der Schutzschichten.

55

Beispiel 3

60

Oblong-Tabletten werden durch Verpressen einer Granulat-Pulvermischung der nachfolgenden Zusammensetzung hergestellt:

Natriumhydrogencarbonat (granuliert mit Gelatine-Schleim)	0,750
Maissstärke (granuliert mit Gelatine-Schleim)	0,075
Talcum (pulverförmig)	0,075
	<u>0,900</u>

65

Die Oberfläche der Oblong-Tabletten beträgt $6,1 \text{ cm}^2$.

In einem gewöhnlichen, birnenförmigen Dragierkessel mit eingebauten Schikanen werden mit Hilfe eines Tauchrohr-Gerätes 25 000 Oblong-Tabletten magensaftresistent beschichtet.

Zuvor werden die Oblong-Tabletten mit 1 mg Schellack je cm^2 isoliert. Hierzu werden 3,050 kg der folgenden Lacklösung aufgesprüht:

Schellack wachsfrei	5,00
Ethanol	95,00
	<u>100,00</u>

10

Die Beschichtung wird unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

Bei einer Kesselrotation von 30 UpM wird durch das Tauchrohr ein Zuluftstrom von $500 \text{ m}^3/\text{Stunde}$ mit einer Temperatur zwischen 39°C und 41°C in das Haufwerk der Oblong-Tabletten geleitet. Mittels einer Zweistoffdüse mit einer Bohrung von 0,8 mm wird der Lack mit einer Geschwindigkeit von 100 g/min aufgesprüht. Der

15

Preßluftdruck an der Zweistoffdüse ist hierbei auf 2,5 bar eingestellt. Nach einer kurzen Trockenphase von 5 Minuten werden ohne Änderung der Beschichtungs-Parameter und ohne Zwischenreinigung der Düse 9,150 kg des sauren Isolierlackes folgender Zusammensetzung aufgetragen:

Hydroxypropylmethylcellulose 15 mPa · s	3,00
Hydroxypropylmethylcellulose 5 mPa · s	4,00
Citronensäure	1,50
Propandiol (1,2)	1,50
Ethanol	45,50
Dichlormethan	45,00
	<u>100,00</u>

25

Das entspricht einer Menge von 36,6 mg Lacktrockenmasse je Oblong-Tablette bzw. $6,0 \text{ mg}$ Lacktrockenmasse je cm^2 Tablettenoberfläche.

Ohne Pause wird nach dem Auswaschen der Düse mit ca. 0,5 Liter einer Lösungsmittelmischung bestehend aus gleichen Gewichtsteilen Ethanol und Dichlormethan die magensaftresistente Lackschicht aufgetragen. Hierzu werden bei einer Sprühgeschwindigkeit von 200 g/min unter sonst gleichen Bedingungen 20,000 kg Lacklösung folgender Zusammensetzung aufgesprüht:

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat	5,00
Dibutylphthalat	1,00
Ethanol	47,00
Dichlormethan	47,00
	<u>100,00</u>

35

Das entspricht einer Menge von 48 mg Lacktrockenmasse pro Oblong-Tablette bzw. $7,87 \text{ mg}$ je cm^2 Tabletten-Oberfläche.

Nach dem Vertreiben des Restlösungsmittels sind die Oblong-Tabletten nach den standardisierten Prüfmethoden des DAB 8, der Eur. Pharm. und der USP 2 Stunden lang magensaftresistent und zerfallen im künstlichen Darmsaft bzw. in Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 innerhalb von 15 Minuten. Die Lagerfähigkeit entspricht der der Kapseln der Beispiele 1 und 2.

45

Alle Prozent- und Anteilsangaben in dieser Anmeldung sind Gewichtsprozentangaben bzw. Gewichtsanteilsangaben.

50

55

60

65